

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2005-513255

(P2005-513255A)

(43) 公表日 平成17年5月12日(2005.5.12)

(51) Int. Cl. <sup>7</sup>	F I	テーマコード (参考)
C08L 5/14	C08L 5/14	4B035
A23L 1/00	A23L 1/00	4J002
C08K 5/053	C08K 5/053	
C08L 5/06	C08L 5/06	
C08L 71/02	C08L 71/02	

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 33 頁)

(21) 出願番号	特願2003-556467 (P2003-556467)	(71) 出願人	504248584
(86) (22) 出願日	平成14年12月26日 (2002.12.26)		ユリース
(85) 翻訳文提出日	平成16年8月30日 (2004.8.30)		フランス国、63200 リオム、ル・マ
(86) 国際出願番号	PCT/FR2002/004565		レ (番地なし)
(87) 国際公開番号	W02003/055942	(71) 出願人	591107942
(87) 国際公開日	平成15年7月10日 (2003.7.10)		ビエール ファブル メディカマン
(31) 優先権主張番号	01/16951		フランス国、92100 プロニュ、ブラ
(32) 優先日	平成13年12月27日 (2001.12.27)		ス アベル ガンス 45
(33) 優先権主張国	フランス (FR)	(74) 代理人	100058479
(31) 優先権主張番号	02/13235		弁理士 鈴江 武彦
(32) 優先日	平成14年10月23日 (2002.10.23)	(74) 代理人	100091351
(33) 優先権主張国	フランス (FR)		弁理士 河野 哲
		(74) 代理人	100088683
			弁理士 中村 誠

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 カプセル作製用ヘテロキシランフィルム形成組成物、および製品カプセル

## (57) 【要約】

本発明はカプセルまたは錠剤、特にソフトカプセルまたはハードタブレットの調整用のヘテロキシラン組成物に関する。本発明は、ハードまたはソフトカプセルであって、少なくともヘテロキシランを、少なくとも軟化剤を、かつ少なくともゲル化剤を具備するカプセルのための、フィルム形成組成物に関する。本発明はまた前記組成から得られるフィルムに関する。本発明はさらに前記組成物または前記フィルムから得られるカプセルに係る。

Best Available Copy

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

カプセル製造のためのフィルム形成組成物であって、

－少なくとも一つのヘテロキシラン型化合物、

－少なくとも一つの可塑剤、および

－少なくとも一つのゲル化剤

を主に含むことを特徴とする組成物。

## 【請求項 2】

前記ヘテロキシランはアラビノキシランであることを特徴とする請求項 1 記載の組成物

。

## 【請求項 3】

前記可塑剤は、好ましくは（ポリ）ヒドロキシル化合物の群から、より好ましくはさらにグリセロール、ソルビトール、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、マルチトール、トリアセチンまたはそれらの混合物を含む群から選ばれることを特徴とする請求項 1 または 2 記載の組成物。

## 【請求項 4】

前記ゲル化剤はカラゲナン（ $\kappa$ -カラゲナンおよび  $\lambda$ -カラゲナン）、ジュランガム、ペクチンまたはそれらの混合物から選ばれることを特徴とする上述の請求項のいずれか 1 項記載の組成物。

## 【請求項 5】

－20 乾燥重量%～99 乾燥重量%のヘテロキシラン、

－5 乾燥重量%～40 乾燥重量%の可塑剤、および

－0.1 乾燥重量%～20 乾燥重量%のゲル化剤

を含むことを特徴とする上述の請求項のいずれか 1 項に記載の組成物。

## 【請求項 6】

少なくとも 1 つの増量剤を付加的に含むことを特徴とする上述の請求項のいずれか 1 項記載の組成物。

## 【請求項 7】

前記増量剤は、スクロース、フラクトース、デンプン、セルロース、マルトデキストリン、シリアルおよびノンシリアル粉のような炭水化物、カルシウム、ナトリウムまたはカリウム塩のような鉱物充填剤、またはそれらの混合物を含む群から選ばれ、好ましくはデキストロース等量の 5～40 を有するマルトデキストリンであることを特徴とする前述の請求項記載の組成物。

## 【請求項 8】

0 乾燥重量%～70 乾燥重量%の増量剤を含むことを特徴とする前述の請求項記載の組成物。

## 【請求項 9】

前記ヘテロキシラン型の前記化合物は、好ましくはとうもろこし、ライ麦もしくは米のぬかまたはそれらの混合物から抽出されることを特徴とする上述の請求項のいずれか 1 項記載の組成物。

## 【請求項 10】

前記ヘテロキシラン型の前記化合物は、好ましくは  $10000 \sim 300000 \text{ g/mol}$  のモル質量を有することを特徴とする上述の請求項のいずれか 1 項記載の組成物。

## 【請求項 11】

－酸化チタン、酸化鉄、パテントブルー、キノリンイエロー、オレンジイエロー S、コチニールレッド A またはクロロフィリン銅錯体からなる群から特に選ばれる着色剤、

－アスコルビン酸、トコフェロール、ブチルヒドロキシアニソール（BHA）またはブチルヒドロキシトルエン（BHT）のような酸化防止剤、

から選ばれる、添加物または添加物の混合物を付加的に含むことを特徴とする上述の請求項のいずれか 1 項記載の組成物。

## 【請求項 1 2】

－ 0 ～ 3 乾燥重量 % の着色剤、および／または

－ 0 ～ 3 乾燥重量 % の抗酸化物

を含むことを特徴とした上述の請求項のいずれか 1 項記載の組成物。

## 【請求項 1 3】

溶液、好ましくは水溶液の形態であることを特徴とする上述の請求項のいずれか 1 項記載の組成物。

## 【請求項 1 4】

25 ～ 80 重量 % の水を含むことを特徴とした前述の請求項記載の組成物。

## 【請求項 1 5】

フィルムを製造するための請求項 1 ないし 1 4 のいずれか 1 つ記載の組成物の使用。

## 【請求項 1 6】

請求項 1 ないし 1 4 のいずれか 1 つ記載の組成物からまたは上述の請求項記載の使用によって得られるフィルム。

## 【請求項 1 7】

以下の機械的特性；

－ 30 ～ 250 N の破断強度、

－ 20 ～ 120 N · s<sup>-1</sup> の弾性、

－ 2 ～ 20 % の変形量

を有することを特徴とする上述の請求項記載のフィルム。

## 【請求項 1 8】

請求項 1 ないし 1 4 記載のいずれか 1 項記載の組成物、または請求項 1 6 または 1 7 のいずれか記載のフィルムから得られるカプセル。

## 【請求項 1 9】

ソフトカプセルであって、

－ 60 ～ 99 乾燥重量 % の少なくとも 1 つのヘテロキシラン、

－ 5 ～ 40 乾燥重量 % の少なくとも 1 つの可塑剤、

－ 0.1 ～ 20 乾燥重量 % の少なくとも 1 つのゲル化剤、

－ 0 ～ 70 乾燥重量 % の少なくとも 1 つの増量剤

を含むことを特徴とするソフトカプセル。

## 【請求項 2 0】

ハードカプセルであって、

－ 20 ～ 90 乾燥重量 % の少なくとも 1 つのヘテロキシラン、

－ 10 ～ 30 乾燥重量 % の少なくとも 1 つの可塑剤、

－ 5 ～ 20 乾燥重量 % の少なくとも 1 つのゲル化剤、

－ 0 ～ 70 乾燥重量 % の少なくとも 1 つの増量剤

を含むことを特徴とするハードカプセル。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

本発明の技術分野は一般的に、フィルム形成組成物に係る。さらには特に、本発明はカプセルの調製のためのヘテロキシランに基づく組成物に係る。

## 【背景技術】

## 【0002】

説明するカプセルは、今日、薬学、植物療法、または食品製造に広く使用されるデバイスであるハードまたはソフトカプセルを意味すると理解される。

## 【0003】

一般的に楕円形である薬学的ハードカプセルは、液体または準固体薬剤用を使用されるソフトカプセルとは対照的に、主に固体活性成分のまとまった投与量の摂取を意図した固体投与剤（ボウマンおよびオフナー、2002）に分類される。

10

20

30

40

50

## 【0004】

カプセルはまた、その味および／または臭気が不愉快である製品を保存することを可能にする。

## 【0005】

ハードカプセルの調製は典型的に可塑剤、着色剤、および保存料などのような添加物が添加された動物性ゼラチンを元にして行われる。

## 【0006】

これらゼラチン基デバイスの調製は「Pharmacotechnie Industrielle」(Rosetto, 1998, Ed. IMT)に記載されている。

## 【0007】

しかし、牛海綿状脳症(BSE)に関連する周知の健康問題の出現、および従来ゼラチン分離に使用された動物組織におけるそれらのベクター発見のため、この技術分野の科学界および工業界は摂取させる製品において動物起源のゼラチンを使用することから生じる危険に気が始めた。

## 【0008】

ゼラチンと代替が可能なカプセル製品の開発はそれ故に、本技術分野の多くの会社にとって重要な研究領域となった。

## 【0009】

ゼラチンの代用品はその結果、デンプンのようなものが考えられた。押し出し法を使って、工業的にデンプンカプセルの製造が可能になった(Targit(登録商標) Technologies, VILIVALAMら, 2000)。

## 【0010】

ある特許はまた、ジェランガムおよびマンナンのような他の種類の親水コロイドを併用する、主なフィルム形成剤としてのk-カラゲナンからのハードカプセルの製造を提案し出願されている(US-B-6,214,376)が、この製法はまだ工業的な見込みがない。

## 【0011】

研究はまた、その調製はセルロースエーテルに基づき、かつゼラチンフィルムと同様の機械的特性および気体、液体からの障壁を有するフィルムを開発するために行われている。

## 【0012】

実際、植物の細胞壁から優勢的に抽出される本来のセルロースは、かなり多量のポリマー内の分子内水素結合、およびそれらの溶媒和を制限する結晶度の高さのために、水に不溶である。

## 【0013】

一方、結晶単位の形成を阻害する連鎖置換に沿って導入することで、このポリマーを溶解することがそれから可能になり、これはエーテル化を成し遂げる。

## 【0014】

従って、セルロースを水酸化ナトリウムと反応させ、かつそれから塩化メチルと反応させることで、プロピレンオキシド、またはナトリウムモノクロロアセテート、メチルセルロース(MC)、ヒドロプロピルメチルセルロース(HPMC)、ヒドロプロピルセルロース(HPC)およびカルボキシメチルセルロースナトリウム(CMC)が生成される。

## 【0015】

これらの化合物は透明で、固体でありながら柔軟で、水に可溶であり、かつ油分および脂肪に対して耐性のあるフィルムの製造を結果的に可能にする(NISPEROS=CARRIEDO, 1994)。

## 【0016】

これらのセルロース派生物の中で最も特にHPMCは、薬学的なハードカプセルの適用において、ゼラチンの代替品として使用される。

## 【0017】

工業的に、単独のゲル化剤(EP-A-0 056 825)として、またはカラゲナン(EP-A-0 59 50

10

20

30

40

2 130, EP-A-1 029 539) と併用して使用されることで、より低いという溶解速度を除いてゼラチンカプセルと同様の特性を有すカプセルを得ることが可能になる。

#### 【0018】

しかし、これらのカプセルは技術的および商業的に都合がいいにもかかわらず、それらは欠点を有す。化学的な由来として、カプセルに収容される所定の活性物質との相互作用が予想される。警告の本質はそれゆえに食品工業での使用を避けることを必要とする。

#### 【0019】

医学的および食品工業はいまだに、ゼラチンが植物起源の1つまたは複数の構成成分で置換されたものであり、消費者への危険を引き起こさず、その製造がゼラチンベースのカプセルと比べて許容範囲外の付加コストを生み出さず、かつ後者と同様のタイプの機械的および溶解特性を示すカプセルを切望している。

10

#### 【0020】

ヘテロキシラン、特にアラビノキシランのハードまたはソフトカプセルの製造用組成物におけるフィルム形成構成成分としての使用は、目新しいきっかけ、および特に安全性、製造コストおよび製品フィルムの質の点で好都合に上述の化合物の使用に替わるものを構成できたことを論証することは出願人の称賛に値する。

#### 【0021】

ヘテロキシランは、とうもろこし製粉工業の副生成物であるとうもろこしぬか（とうもろこしの種の末梢部）に多量に存在しているが、ライ麦および米のぬかにも膨大な量が見出される場合がある。これらとうもろこしぬかのほとんどは現在、動物の餌として意図され、かつほんのわずかな量が飲食用繊維として使用される。とうもろこしぬかは主にセルロース（10～20%）、およびヘテロキシラン（40～50%）からなる。とうもろこしぬかに含まれるヘテロキシランの高抽出収率（90%を超える）はポリマーの分子量の明らかな減少を見せることなしに得ることができる。

20

#### 【0022】

ヘテロキシランは細胞壁に位置する植物多糖類（側膜多糖類）であり、かつヘミセルロース群に属する。それらはセルロース系側膜多糖類で最も豊富にある。それらは様々な型と数の側鎖を置換された $\beta$ -1, 4結合のキシロピラノースの直線状の骨格を具備する。 $\beta$ -1, 4型のグリコール結合は比較的直線状の配座を与える。 $\beta$ -1, 4キシランのヘリックス配座は、セルロースの場合は二つであるがそれは単一の水素結合のみで安定化されているため、キシロースとグルコースに類似であるにもかかわらずセルロースのものより柔軟である。この結合はキシラン残基の3位の水酸基の水素とすぐ隣の5位の酸素との間に確立される。キシランが置換されるとき、それらは3位にてそれらの酸素で、およびさらにまれに2位にてそれらの酸素で置換される。側鎖の性質、それらの形およびキシロース骨格上でのそれら分岐の形態はひとつのヘテロキシランと他のものとは違う構造要素である。

30

#### 【0023】

とうもろこしぬかから得られたヘテロキシランにおいて、キシロースは単糖類のおよそ半分、アラビノースはそのおよそ三分の一を構成するので、従ってそれらはアラビノキシランという名前である。それに次いでガラクトース、グルコロン酸およびフェルラ酸が他の構成要素である。ヘテロキシランの分子量は100000～250000 g/molで変化し、この可変性は使用される抽出形態または分析されるヘテロキシランを構成する糖類を決定するために使用される分析方法の違いで特に説明される。それゆえにそれらの重合度は700～1800である。

40

#### 【0024】

ヘテロキシランは一般的にアルカリ媒体で抽出される。ヘテロキシラン抽出法の種類に依存してヘテロキシランの3つの主要な種類すなわち、浄化されていないもの、適度に浄化されたものおよび高純度の製品にそれぞれ相当する、等級C、BまたはAヘテロキシランが得られる。

#### 【発明の開示】

50

## 【0025】

本発明の第1の目的は、薬学、植物療法または食品の部門で 사용할 ことができるカプセルの製造に使用されるフィルムの形成を意図した組成物の提供である。

## 【0026】

本発明の第2の目的は、最良の考えられる視覚的および外見、およびカプセルの製造に使用されるように成形かつ意図される能力を有すフィルムを提供することである。

## 【0027】

本発明の第3の目的は、この組成物またはこのフィルムからカプセルを得ることである。

## 【0028】

他の間で、これらの目的は、

- －ヘテロキシラン型の少なくとも1つの化合物、
- －少なくとも1つの可塑剤、および
- －少なくとも1つのゲル化剤、

を含む、カプセル製造用のフィルム形成組成物に関する本発明により達成される。

## 【0029】

好ましくは、このような組成物はハードカプセルを生成させるように意図されたものである。

## 【0030】

注目すべきことに、この組成物で使用されるヘテロキシランはアラビノキシランである。

## 【0031】

有利的に可塑剤は好ましくは（ポリ）ヒドロキシル化合物の群から、より好ましくはグリセロール、ソルビトール、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、マルチトール、トリアセチンまたはそれらの混合物を含む群から選ばれる。

## 【0032】

有利的にこのゲル化剤は、好ましくは植物起源であり、カラゲナン（ $\kappa$ -カラゲナンおよび $\lambda$ -カラゲナン）、ジュランガム、ペクチンまたはそれらの混合物から選択される。

## 【0033】

好ましい変形に従い、乾燥基準において前記組成物は、

- －60～99乾燥重量%のアラビノキシラン、
- －5～40乾燥重量%の可塑剤、および
- －0.1～20乾燥重量%のゲル化剤、

を含む。

## 【0034】

さらにより有利的には、前記組成物は付加的に少なくとも1つの増量剤を含む。この増量剤はスクロース、フラクトース、デンプン、セルロース、マルトデキストリン、シリアルおよびノンシリアル粉のような炭水化物、カルシウム、ナトリウムまたはカリウム塩のような鉱物充填剤、またはそれらの混合物を含む群から選ばれる。このような増量剤は、有利的にデキストロース等量の5～40を有するマルトデキストリンであってよい。

## 【0035】

さらに好ましくは、前記増量剤は0～70乾燥重量%の割合で前記組成物に含まれる。

## 【0036】

注目すべきことに、アラビノキシランは好ましくはとうもろこし、ライ麦または米のぬか、またはそれらの混合物から抽出される。

## 【0037】

他の都合のよい変更に従い、本発明に従う組成物は、

- －酸化チタン、酸化鉄、パテントブルー、キノリンイエロー、オレンジイエローS、コチニールレッドAまたはクロロフィリン銅錯体からなる群から特に選ばれる着色剤、
- －アスコルビン酸、トコフェロール、ブチルヒドロキシアニソール（BHA）またはブ

10

20

30

40

50

チルヒドロキシトルエン（ＢＨＴ）のような酸化防止剤、から選ばれる、添加物または添加物の混合物を付加的に含む。

【００３８】

例えば、前記組成物は、

－０～３乾燥重量％の着色剤、および／または

－０～３乾燥重量％の酸化防止剤、

を含む。

【００３９】

注目すべきことに、前記組成物は溶液、好ましくは水溶液の形態で供される。

【００４０】

この注目すべき特徴に従って、前記組成物は水を２５～８０重量％含む。

【００４１】

本発明の他の目的はフィルムを生成するための上述の組成物の使用に係る。

【００４２】

本発明の他の目的は前記組成物から得られる、またはそのような組成物の使用に基づくフィルムに係る。

【００４３】

注目すべき特徴に従い、このフィルムは以下の機械的特性；

－３０～２５０Ｎの破断強度、

－２０～１２０ $\text{N} \cdot \text{s}^{-1}$ の弾性、

－２～２０％の変形量

を有す。

【００４４】

本発明のさらに他の目的は、前記組成物または本発明に従うフィルムから得られるカプセルに係る。

【００４５】

これらのカプセルはハードまたはソフトカプセルであってよい。

【００４６】

有利的に、ソフトヘテロキシランカプセルは、多量の可塑剤を有し、かつゲル化剤をごくわずかまたは全く有さない組成物から生成される。このようなカプセルは例えば、

－６０～９９乾燥重量％の少なくとも１つのヘテロキシラン、

－５～４０乾燥重量％の少なくとも１つの可塑剤、

－０．１～２０乾燥重量％の少なくとも１つのゲル化剤、

－０～７０乾燥重量％の少なくとも１つの増量剤

を含む。

【００４７】

こうして得られるカプセルは５～１８％の最終水分を有す。

【００４８】

ハードヘテロキシランカプセルは、それらの一部としてとして、比較的、少ない可塑剤、および一般的に多いゲル化剤を含む組成物から生成される。従ってハードカプセルは；

－２０～９０乾燥重量％の少なくとも１つのヘテロキシラン、

－１０～３０乾燥重量％の少なくとも１つの可塑剤、

－５～２０乾燥重量％の少なくとも１つのゲル化剤、

－０～７０乾燥重量％の少なくとも１つの増量剤

を含んでよい。

【００４９】

こうして得られるカプセルは一般的に５～１８％の最終水分を有す。

【００５０】

これらのカプセルの調製のために使用される方法は当業者に知られ、かつ一般的に使用される方法から選ばれる。

10

20

30

40

50

## 【0051】

発明は、少しも限定されない以下の例の助力、図面の参照をもってより鮮明に理解されるだろう。

## 【0052】

例；

例1；とうもろこしぬかから分離したヘテロキシランの重量組成

ヘテロキシランの抽出は、Chanliaudらによって記載された手順 (Journal of cereal Science, 21, pp. 195-203, 1995) に従って行われる。工業的に開発されることができ、かつヘテロキシランの様々な等級 (等級 "A"、"B" または "C" ヘテロキシラン) を使用できる方法を得るために、変形が導入されてきている。

10

## 【0053】

## 1) 等級 "C" ヘテロキシランの調製

とうもろこしぬかヘテロキシランはアルカリ媒体 (pH: 11-12) 内で、石灰 (飽和  $\text{Ca}(\text{OH})_2$ 、1.5 M 水酸化カリウム) を用い、かつ高温 (約 90~100℃ で 2 時間) で抽出される。固体/液体分離は、ヘテロキシランリッチの溶液を、特にセルロース、たんぱく質および炭水化物からなる混合物から分離することを可能にする。前記溶液は酸、好ましくは硫酸または塩酸で中和される。

## 【0054】

等級 "C" ヘテロキシランの液体抽出物はこうして得られ、約 15% の乾燥抽出物を得るために濃縮されてもよい。こうして得られた抽出物はそれから、約 55 乾燥重量%~約 70 乾燥重量% の等級 "C" ヘテロキシランおよび、塩 (約 10%~約 20%) およびヘテロキシランを着色できるポリフェノール、タンニンのようなほかの物質を多量に含む等級 "C" ヘテロキシランパウダーを得るために、乾燥、好ましくは噴霧乾燥をされることができ。

20

## 【0055】

## 2) 等級 "B" ヘテロキシランの調製

アルカリ抽出、固体/液体分離および中和工程の終わりに上で得た等級 "C" ヘテロキシランの液体抽出物は、3%未満の塩基準を有す等級 "B" ヘテロキシラン液体抽出物を得るために、限外濾過による脱イオン工程にかけられる。

## 【0056】

こうして得られた等級 "B" ヘテロキシラン液体抽出物または限外濾過濃縮水はそれから、乾燥材料の約 15 重量% のヘテロキシランを含む等級 "B" ヘテロキシランの抽出物を得るために濃縮される。そうやって得られた抽出物は、約 71%~80% のヘテロキシランを含む等級 "B" ヘテロキシラン粉、この粉はわずかに色付きかつポリフェノールを含む、を得るために、乾燥、好ましくは噴霧乾燥を受けることができる。

30

## 【0057】

## 3) 等級 "A" ヘテロキシラン調製

アルカリ抽出、固体/液体分離、中和および限外濾過による脱イオンの工程の終わりに上で記載されたように得られた 3%未満の塩基準を含む等級 "B" ヘテロキシランの抽出物は、等級 "B" ヘテロキシランに存在する沈殿物およびポリフェノールの存在に支配的に連繫される薄茶色をそれぞれ除去する目的で、脱塩および脱色によって純化される。

40

## 【0058】

従って、脱イオン工程後、ヘテロキシランはエタノールからの析出もしくは様々なイオン交換樹脂および/または吸着樹脂に連続的に通すことで純化される。

## 【0059】

異なった脱色経路が、特に過酸化水素 ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ) 型の強力な酸化剤の使用において見出される。食品処理市場用に意図されたヘテロキシランの製品に選択された方法はこのタイプの薬品ではなく、むしろ消費者および環境を鑑みた経路を使用する。

## 【0060】

純化工程の終わりで得られた等級 "A" ヘテロキシラン抽出物は、等級 "A" ヘテロキ

50



シランを81%よりも多く含有する等級“A”ヘテロキシラン粉を得るために、乾燥、好ましくは噴霧乾燥を受ける。

【0061】

純化されたヘテロキシランを形成する組成物は以下の表に表される。

【表1】

化合物	重量%
アラビノース	26.4
キシロース	45.7
ガラクトース	7.5
グルコロン酸	5.8
グルコース	2
デンプン	1.1
たんぱく質	2.4
ミネラル	3.7
その他	5.4

10

20

【0062】

これら等級“A”ヘテロキシランの中で、本発明に従うフィルム形成組成物およびカプセルを製造するために使用されたのはアラビノキシラン（AX）であった。これら等級“A”AXは250000g/molのモル質量を有す。

【0063】

等級“H”アラビノキシランの使用もまた想像可能である。これらのアラビノキシランはヘミセルロース、特にキシラナーゼを使用する酵素的加水分解によって等級“A”ヘテロキシランから得られる。これらのアラビノキシランは100000g/molのオーダーのモル質量を有す。

30

【0064】

例2：対照標準カプセルの選択

使用される対照標準の調製のための方法は：

工業的に使用されるものに近い浸漬液を得ることを可能にする商用カプセルの崩壊（deformulation）、すなわち決められた割合での溶解。それらはCAPSUGELによって配給されたゼラチンおよびHPMCカプセルである；

薬局方で認められ、文献に記載された割合と一致する、商用原料を使用するカプセルの調製、

の両方に基づく。

【0065】

例3：原料および方法

3.1 浸漬液の調製

説明する浸漬液はカプセルの製造用支持体が浸漬される溶液と理解される。

【0066】

3.1.1 使用する装置

溶液は；

ステンレスビーカー（直径（ $\phi$ ）=7.5cm）+カバー（熱ガラスペトリ皿  $\phi$ =8cm）内で、

磁気棒を使用し、磁気攪拌（0-1300rpm）をし、

恒温水槽内で、

調整される。

40

50

## 【0067】

## 3. 1. 2 原料の混合

崩壊の場合には、カプセルは所定の量の水に単純に溶解するので問題はない。。

## 【0068】

カプセルの調製の場合には、特に最も複雑で、乾燥材料を構成する原料の均質混合のオーダーが重要である。

## 【0069】

実際、原料の水に対する親和性の違いが観察され、そこで、強親水性原料の水和は、その前に溶液に導入された低親水性原料のものの浪費を起こす危険をあえて冒す。前記低水和性分子は接近する傾向があり、その接近は混合物の不十分な均一性、または塊をの形成さえも引き起こす。

10

## 【0070】

さらに、ゲル化剤は、もし他の原料が既に水とゲル化剤の冷却およびそれゆえにゲル強度に影響する相互作用を起こしていたなら、最大に水和する。

## 【0071】

前記原料はそれ故に溶液に好ましくはそれらの水への親和性の順序で導入されるべきである。この場合それは；

- 1) ゲル化剤、
- 2) フィルム形成剤
- 3) 増量剤

20

の可溶剤を含む。

## 【0072】

可塑剤として使用されるグリセロールは液体の形態である。水に可溶なので、それゆえ水（ジェランガムの場合を除く）への他の粉末状の乾燥材料の導入に先立ちそれ故に均一混合する。

## 【0073】

## 乾燥材料の可溶化

粉状の形態で導入される原料の良好な水和および可溶化をなすために、それらは工業方法に調和していわゆる成熟期になされるべきである。

## 【0074】

30

前記原料は実際それらの可溶化の前に上述のものと同様の原理で水和を受けなくてはならない。もし他の原料が後で速やかに取り込まれるなら、可溶化を引き続いてもたらず水和相は崩壊させられる。

## 【0075】

これらの原料はそれゆえに、溶液へのそれらの導入に従う時間の経過に対して1つずつ可溶化することをなす。

## 【0076】

## 蒸発した水の補償

ビーカーを覆うカバーは浸漬液の調整中に全ての蒸発を防ぐのには十分でない。けれども、水の減少はその粘性の増加および冷却によるそのゲル強度の増加を引き起こす。

40

## 【0077】

これら二つのパラメータを良好に調製することは非常に重要であることを考慮すると、我々はカプセルの製造中に粘性およびゲル強度の良好な再現性を有すことを可能にする、蒸発した水を補償するために選択した。

## 【0078】

従って、調製した浸漬液の理論合計質量を知るのには、それから目方を量ることによる欠損質量を測定し、かつ水を加えることによってそれを補償することで十分である。

## 【0079】

## 3. 2 塗布によるフィルムの製造

## 3. 2. 1 使用する装置

50

フィルムは、調整した速度（40 mm/s）で塗布をなす自動塗布器（Automatic Film Applicator 1137-SHEEN）の助力を、その一部に調節された塗布厚（0-2 mm）をなす薄層クロマトグラフィーの手動塗布器（DESAGE HEIDELBERG）を併用して作られる。

【0080】

フィルム形成液はリザーバーに流れ込みかつ所望の厚さで塗布される。フィルム用の支持体は、フィルムの剥離を促進する付着性ポリ塩化ビニル（PVC）で前もって被覆されたガラス板（50×20 cm）である。

【0081】

### 3. 2. 2 実行条件

フィルムの最終の厚さは従って100-110 μmであるべきであり、塗布フィルム厚の調整を必要とする。 10

【0082】

全ての調製が同様の乾燥材料（DM）の割合、または一定のDMにおいて同様の水保持容量を有す必要性を持たないので、塗布厚はそれ故に製品に従って変化できる。

【0083】

その良好な保存を確実にするために、二つの少量の保存剤、亜硫酸ナトリウムがサンプル調製物に添加された。

【0084】

### 3. 3 水切りによるハードカプセルの製造

カプセルの工業的製造用の条件は、カプセル形成の型としての支持体を使用し、かつ水平予備乾燥に続いて垂直乾燥をなすシステムを製造させることで再現された。 20

【0085】

#### 支持体の選択

選択された支持体は普通工業的に使用されるテフロン（登録商標・デュポン社製商品）およびステンレス製の支持体である。（雄雌性外皮の製造）

#### 水切りシステム

支持体はカプセルの浸漬、水切りおよび乾燥工程中に回転することで移動できる。

【0086】

回転速度は100 rpmに設定される（崩壊により得たゼラチンの対照標準サンプルに基づく）。 30

【0087】

回転は、支持体が適合する棒に集積して取り付けられるモーターシステムによってなされる。

【0088】

支持体の浸漬および引き上げは、一方では、手動でゆっくりかつ円滑になされる。

【0089】

垂直から水平への移動はその軸でのシステムの手動回転によってなされる。この工程は水切りの間、支持体に均一に分配できるように、製品をカプセルの後部に蓄積させることをなす。

【0090】

カプセル製造の条件は以下の表2にまとめられる。 40

【表 2】

手順工程	操作条件	装置
溶液調製の温度	70℃ ± 2℃	水浴 No.1
浸漬液の温度	53 ± 2℃	水浴 No.2
浸漬	浸漬深さ：3cm ± 0.5cm 3秒で到達。	テフロン支持体。 100rpmでの機械回転。 手動移動。
浸漬時間	12秒	
支持体から出ること	3秒	
引き上げ—水切り	遅い引き揚げ。 支持体を溶液から2—3cm上に保持。	
	可変的な引き揚げ時間 ( $T_e$ ) $T_e \in [T_{e0}, T_{emax}] < 2分$	
水平移動	$T_e$ で2秒。 回転1分	

10

20

## 【0091】

カプセルの最終厚さは水切り時間に直接依存する。

## 【0092】

ここで水切りはゲル化のそのキネティクスと共に液体の粘性によって決定される。高粘性およびゲル化の速いキネティクスを有す溶液は従ってあまり粘性がなく、かつゲル化が遅い溶液よりも、水切りが非常に少なくなる。

## 【0093】

サンプルが浸漬液から脱した時間 ( $T_{e0}$ ) と、小滴が製品の欠陥を通して落ちないまたはゲル化のための時間 ( $T_{emax}$ ) との間、システムを水平に運ぶことで水切りを停止することが可能である。

30

## 【0094】

## 3.4 乾燥方法

## 3.4.1 使用される装置

工業的に、乾燥は：

室温 (22—28℃) よりも少し高い温度で

35—85%の相対湿度 (RH) で

なされる。我々はそれゆえに、RHを調節しつつ恒温の換気されたオープン (WTP Binder Labotechnik) を使用した。

## 【0095】

## 3.4.2 乾燥条件

乾燥条件は、それらの含水率に直接依存するカプセルの外見 (特にもろさおよび厚さ) に大きな影響を及ぼす。ゆえに乾燥中の相対湿度の調整は重要である。

40

## 【0096】

乾燥は30℃—40% RHでなされる。

## 【0097】

フィルムの場合、乾燥が完了する前にそれらをそれらPVC支持体から除去することがしばしば勧められ、実際に：

乾燥後に考えられる脆性によるサンプルの崩壊の回避；

それらがプレートに強く付着したとき、それらを剥離がそれほど困難でないこと、の両方を可能にする。

50

## 【0098】

同様の方法において、カプセルに対して、できるだけ早くそれらのテフロン（登録商標）またはステンレスの支持体からそれを剥離することが好ましい。容易な剥離をなすために、支持体は前もって食用植物油で油塗布されてもよい。

## 【0099】

製品、フィルムまたはカプセルのそれらの支持体からの最短の剥離時間は、乾燥のキネティクスの概略的な考えを与えるために、測定される重要なパラメータである。

## 【0100】

乾燥は最後に調節したRHにてカプセル含水率が安定化したとき完了する。

## 【0101】

カプセルは一旦乾燥されたらそれらの特性を保持することを可能にするねじ式キャップで閉鎖されるプラスチックボトルに室温にて包装される。

## 【0102】

フィルムのために一旦乾燥されたら、それらが貼りつかないように硫化紙の二枚のシート間にてアルミホイルで包装される。

## 【0103】

これらのフィルムおよびカプセルの特性は製造中およびその後、浸漬液から最終製品まで分析される。

## 【0104】

例4：対照標準カプセルの調製

## 4.1 商用カプセルの崩壊／再調製

崩壊方法は：

1) 知られている特徴を有すゼラチンまたはHPMCカプセルを水に溶解させること

2) 同様の特徴を有すカプセルを、実験室系での製造方法を確立することで得ることを試みることからなる。

## 【0105】

実際、商用のゼラチンおよびHPMCのカプセルは主に：

12-16%の間の含水率( $X_w$  単位%)、

100-110  $\mu m$ の間の厚さ( $t$  単位  $\mu m$ )

で特徴付けられていてよい。

## 【0106】

もし類似でないならば、われわれはそれ故にあまり違いのない特徴を有すカプセルを得ようと努力した。

## 【0107】

商業的に利用可能なものと類似なゼラチンおよびHPMCベースのカプセルを得ることを可能にする操作条件は以下の表3に組分けされる。

## 【表3】

調査パラメーター	略形	ゼラチン	HPMC
乾燥物質	% DM	30%	30%
水切り	$t_e$	40 秒	40 秒
剥離	$t_d$	? 15 分	? 1 時間
乾燥	$t_s$	2-3 時間	3-4 時間
厚さ	T	100-110 $\mu m$	
含水率	$X_w$	11-12%	11-12%

## 【0108】

## 4. 2 商用原料からの調製

上述のように、我々の原料を用いて調製された対照標準は商用の対照標準カプセルと同様の特性、特に見かけ、含水率および厚さを有すべきである。それゆえに前記調製物はさらに一致すべきである。

## 【0109】

## (a) ハードゼラチンカプセルの調製

## ゼラチンの選択

二つのタイプ、タイプAおよびタイプBがある。これらゼラチンのそれぞれは独立的にカプセルの製造に使用されてよいが、それらの組合せがそれらの特徴を最適化するために推奨される (AUGSBURGER, 1991)。

10

## 【0110】

150～280ブルームのブルーム強度を有す二つのゼラチン：

タイプAに属する、ゼラチンPS240 (Pig Skin 240 Bloom)

タイプBに属する、ゼラチンLB200 (Limed Bone 200 Bloom)

が調べられた。

## 【0111】

## 調製物の選択

多くの試行が商用カプセルと近い性質を有すカプセルを得ることを可能にする調製を仕上げることを目的として行われた。

20

## 【0112】

最適な調製は以下の表4にある。

【表4】

原料	乾燥物質としての濃度 (% w/w)	合計質量としての濃度 (% w/w)
PS 240	71.25	21.4
LB 200	23.75	7.1
グリセロール	5	1.5
Volvic (登録商標)	—	70

30

## 【0113】

グリセロールはハードゼラチンカプセルの製造に最も広く使用される可塑剤であり、ならびにミネラルウォーターは水質の変化によって影響されない結果の再現性をなす。

## 【0114】

乾燥材料の含有率はゼラチンカプセルの崩壊で得られた結果に従って調節される。

## 【0115】

## (b) HPCMカプセルの調製

## HPCMの選択

使用されるHPCMは以下のとおりである；METHOCEL (登録商標) E15 (DOW CHEMICAL (登録商標))。このHPCMは欧州薬学により認可されている。

40

## 【0116】

## 調製の選択

ゼラチンカプセルに対して行われた試みに従って、商業的に利用可能なものに近いカプセルを得ること可能にする調製物を決定するために、同様の試みがHPMCカプセルに対して行われた。

## 【0117】

この調製は以下の表5に表される。

【表 5】

原料	乾燥物質としての濃度 (%) w/w)	合計質量としての濃度 (%) w/w)
Methocel (登録商標)	79.2	10.3
グリセロール	15.4	2
Gelcarin (登録商標)	5.4	0.7
エタノール	—	22
Volvic (登録商標)	—	65

10

## 【0118】

付加的なゲル化剤はアラビノキシランベースの調製に対して選択されるものと同様である。

## 【0119】

例 5 : アラビノキシランベースカプセルの調製

アラビノキシランベースカプセルの二つの異なる調製 :

マルトデキストリンを有さないハード A X カプセルの調製

マルトデキストリンを有すハード A X カプセルの調製

20

が作られ分析された。

## 【0120】

5. 1 マルトデキストリンなしのハード A X カプセルの調製

5. 1. 1 分析された濃度

以下の表 6 は、マルトデキストリンなしのハード A X カプセル調製物の分析された濃度範囲を示す。

【表 6】

原料		タイプ	濃度 (% w/w)
フィルム形成剤	AX	品質 A	9-16
可塑剤	グリセロール	無水純度 >98%	0-25
ゲル化剤	カラゲナン	GENULATA (登録商標) Iota LP60	0.8-2
		GENULACTA (登録商標) XP3490	0.9-2.5
	ベクチン	GENU (登録商標) ベクチン タイプ B 150USA SAG Rapid set	1-5
		GENU (登録商標) ベクチン LM 101 AS	
	ゲラン	KELCOGEL (登録商標) LT 100 HA	0.08-0.2
溶媒	水	Volvic (登録商標)	60-80

10

20

## 【0121】

## 5. 1. 2 AXの溶解

AXの15% (全体の質量の) 未満の量は70℃に加熱された水 (Volvic (登録商標)) に容易に溶解したが、カプセルが最も均一な状態であるのは10%の領域である。

30

## 【0122】

ゼラチンに対してのように、AXの水に対する高親和性は：

- 溶液への迅速な導入によるその予備可溶化、
- およびそれから、攪拌しながらそれを完全に可溶化させること

を可能にする。

## 【0123】

ゼラチンおよびHPMCと違い、AXは浸漬液のオーバーランの問題を示さず、抗発泡剤の使用は工業的に前もって必要ではない。

## 【0124】

## 5. 1. 3 結果

二つの調製：

— ソフトAXカプセルを作ることができるグリセロールおよそ25% (w/w) 含む第1；

— 均一な外見とソフトな組織を有すハードカプセルをその部分で与えるグリセロールを2.4% (w/w) 含む第2、

が選択された。

40

## 【0125】

これらの配合は以下の表7に表される。



【表 7】

配合	原料	乾燥物質に としての濃度 (% w/w)	合計質量に としての濃度 (% w/w)
AX 37% DM 25% グリセロール	AX "A"	26.5	9.8
	グリセロール	66.4	24.6
	ジュラン	0.3	0.1
	Gelcarin(登録商標)	6.8	2.5
	Volvic(登録商標)	—	63
AX 18.4% DM 2.4% グリセロール	AX "A"	75.6	13.9
	グリセロール	13.3	22.4.4
	Gelcarin(登録商標)	11.1	2
	Volvic(登録商標)	—	81.6

## 【0126】

記：ジェランガムを熱溶液の粘性をわずかに増加させるために25%グリセロールのAX調製物に添加する。

## 【0127】

我々は故にそこから、AXはハードカプセルだけでなくソフトカプセルをも簡単な調製によって製造することを可能にすると結論した。

## 【0128】

主なゼラチンおよびHPMC対照標準と似ていて、30秒の水切り時間は100 $\mu$ mの厚さを有するハードカプセルの製造を可能にする。

## 【0129】

前記カプセルは、非常に容易に2時間30分—3時間でそれらの支持体から剥離されることができる。

## 【0130】

HPMC調製物のカプセルに対してのように、乾燥は3—4時間で完了すると考えられることができる。

## 【0131】

含水率は、対照標準サンプルでの測定値（平均11%）以下の、9—10%あたりで安定する。これは、ゼラチンやHPMCより低い“AX+Gelcarin(登録商標)”の調製物の低い水保有容量のためである。

## 【0132】

## 5.1.3: 結論

より好ましくは任意であるハードカプセルは、ゼラチンおよびHPMC対照標準とすべてそれぞれ類似な外見および組織を有す。しかし浸漬液のDM含有率は対照標準のもの未満で、全体質量の30—35%の間にある。

## 【0133】

AXおよびGelcarin(登録商標)ベースの調製がより良好に規定されるので、溶液に増量剤を導入することで多量のDMを取り込む調製の開発を探索した。

## 【0134】

## 5.2 マルトデキストリンを有すハードAXカプセルの調製

## 5.2.1 実施

我々は、それらの特徴を比較するために、一つは10%のグリセロールを含み、他方は12%含む二つのハードカプセルを研究すると決めた。浸漬液の調製およびカプセルの製造に使用される手順は前記3つの調製に対して同様である。

## 【0135】

以下の表8は、高いDM含有率（端数切捨ての割合）を有すハードカプセルの製造を可能にする最適なAXベースの調製を分類する。

【表8】

配合	乾燥物質としての濃度 (% w/w)			合計質量としての濃度 (% w/w)		
	AX 3 35% DM	AX 9 32.5 DM	AX 10 32% DM	AX 3 35% DM	AX 9 32.5 DM	AX 10 32% DM
AX "A"	25	25	25.6	8.8	8.1	8.2
グリセロール	12	12	10	4.25	3.9	3.2
Gelcarin (登録商標)	4	4	4.1	1.4	1.3	1.3
DM DE 19	59	59	60.3	20.65	19.2	19.3
Volvic	—	—	—	65	67.5	68

## 【0136】

## 5.2.2 結果

調整されたカプセルは、外形および組織に関して対照標準カプセルと類似であることが確認される。

## 【0137】

AX 9に対して得られた結果は、30秒の水切りが類似なカプセルを得ることを可能に示す。

## 【0138】

前記結果は二つの調製がわずかに異なるAX 10カプセルと類似である。

## 【0139】

例8： 粘度および浸漬液のゲル化キネティクスの測定

## 8.1 粘度の測定

使用される装置はRheometric Scientific SR 5000である。それは流動中および応力揺らぎ中の両方で測定を行うことが可能なレオメーターである (Dynamic Stress Rheometer)。

## 【0140】

しかし、測定のタイプを問わず、使用される回転子は5cmの直径を有す平行板タイプの外形である。一方、測定法に依存して、エアギャップは：

流動中の測定では0.5mm、

動的測定では2mm、

であるように異なる。

## 【0141】

## 8.1.1 結果

平均粘度の結果は以下の表9に示す：

【表 9】

サンプル	$\gamma = 1 \text{ s}^{-1}$ での粘度 (Pa.s)	
AX 2 32.5% DM	平均	3.29
	検査不合格	2.48
AX 3 32%	平均	4.41
	検査不合格	14.90
崩壊により得た ゼラチン 30% DM	平均	4.15
	検査不合格	3.5
ゼラチン 30% DM	平均	5.33
	検査不合格	17.5
崩壊により得た HPMC 30% DM	平均	0.76
	検査不合格	0.49
HPMC 13% DM	平均	1.47
	検査不合格	2.01

10

20

30

## 【0142】

重要な記：40℃で測定された粘度は、AX2に対して900 mPa・sの平均結果を示す。しかし、この値は厳密にはこの温度での文献によって得られる限度内にはないのだが、それらは妥当な参考値としては高すぎる（1000～8000 mPa・s）と判断した。それに応じて、我々は55℃での測定を行うことを選んだ：この値は浸漬液のものであるため、その粘度は工業製品と比較することができる。

## 【0143】

## 8.1.2 考察

熟考のうえでの生成物であることにかかわらず、得られた曲線は典型的なレオ流動化挙動であり、生成物の粘度は応力の増加に応じて減少する。

40

## 【0144】

しかし、様々な挙動は、図1～6で表されるように、組成物に依存すると明らかにされる。

## 【0145】

ゼラチンサンプルの粘度は低速度勾配（ $\gamma$ ）で高いままである一方、AXおよびHPMC液は低い応力の値であるときからかなり低い粘度を有する。

## 【0146】

しかし、AXおよびHPMC液はゼラチン液と異なり迅速に安定化する粘度を有する。

## 【0147】

さらに、AXおよびHPMCの溶液は高速度勾配を乗り越える（一般的に乱流レジムは

50

600 s<sup>-1</sup> 前では起きない) 一方、ゼラチン液は 250 s<sup>-1</sup> の速度勾配 (一般的には 300 s<sup>-1</sup> 以上) から始まる乱流レジムに突入することができる。

【0148】

A X および H P M C 溶液はそれ故にゼラチン溶液よりも高い応力に対してより安定である。

【0149】

溶液の挙動がニュートン挙動と比較可能なものを超える応力閾値は、A X および H P C M に対するものはゼラチン溶液に対するものよりもあまり明白でない。これは 1 に向かい漸近する勾配値によっても明らかである。

【0150】

A X および H P M C 溶液は、ゼラチンよりも、応力に対してより一定の反応を有する。

【0151】

他のサンプルは 3 回から 6 回しか繰り返さなかったが、崩壊によって得たゼラチンおよび A X 9 になされる測定は 9 回繰り返された：これはより高い信頼区間を明白にする。

【0152】

さらに、この信頼区間はその調製物が作られた (H P M C 35%) H P M C にとって重要である。これは測定中に他のサンプルのものより高い溶液の粘度の増加により説明されることができる。この現象はエタノールの蒸発によって説明されることができる。

【0153】

総合的に、55℃での浸漬液の粘度はそれゆえに我々の異なる生成物に対して目標であるとして測定された：その範囲は 500 ~ 900 m P a . s である。

【0154】

しかし、A X サンプルは実質的にゼラチン溶液のものより低い粘度を有す：もし我々の最も再現性のある測定法が考えられたなら (崩壊によって得たゼラチンと比較される A X 9)、これらの粘度は A X に対して 600 ~ 800 m P a . s、ゼラチンに対して 700 ~ 900 m P a . s である。

【0155】

平行して、我々は我々の液のゲル化のキネティクスを研究した。

【0156】

## 8. 2 ゲル化キネティクス

定義により、二つのパラメーター：

— 溶液の平均ゲル化時間

— このゲル化が起きる温度

がゲル化キネティクスの測定によって調べられる。

【0157】

### 8. 2. 1 ゲル化時間および温度

これらの測定はレオメーターで全てのサンプルに対して行われた。図 1 および 2 はそれぞれ平均ゲル化時間および平均ゲル化温度を表す。

【0158】

図 3 ~ 8 は調べられたそれぞれの組成の、時間の関数としてのゲル化プロファイルを表す。

【0159】

### 8. 2. 3 考察

冷却条件はカプセルの製造と類似でありかつレオメトリー測定下であれば、ゲル化の開始時の測定と最大水きり時間のものとの類似性は証明される。実際、カプセルの製造中、H P M C およびゼラチン液に対してはわずか 2 分未満の水切りをなす一方、ここで測定されるように A X 液に対しては 50 秒さえの水きりもなさないですむことが可能である。

【0160】

冷却キネティクスは全てのサンプルに対して同様なので、それゆえより高いゲル化温度は A X 液に対しておよび対照標準に対して同時に得られる。

10

20

30

40

50

## 【0161】

最大ゲル強度 ( $G'$ ) は我々の AX 液に対して対照標準に対するものよりも高く測定されることができる (特に崩壊によって得られる対照標準の 10~20000 に対して 20~40000 Pa)。しかし、ゼラチンおよび HPMC のゲルよりも早く形成した我々の AX ゲルは、 $G'$  のさらなる減少を示し、室温において安定化するためにより時間がかかる。25 度での 5 分後のゲル強度は、対照標準のものと同様な、10~20000 Pa あたりに安定化する。

## 【0162】

## 8.3 結論

我々はこういう風に、商用の対照標準と同様の外見、組織および厚さの特性を有する、AX ベースのカプセルを製造することが可能であった。

10

## 【0163】

製造方法は実質的に類似である。標準的な厚さのカプセルの製造に対して必要な水きり時間のみが AX 液よりもわずかに低く、他の製造パラメーターは変化しないままである。

## 【0164】

この違いは対照標準と比べて低い AX 液の粘度により説明される。さらにこの低い粘性は、使用されたゲル化剤を加減することで実質的に改善されることができるゲル化の非常に高いキネティクスによって補償される。

## 【0165】

我々の製品の調製は標準的なカプセルの厚さのために最適化されるので、この最適化を含水率の基準において完了しようと試みた。

20

## 【0166】

## 例 9 ハードカプセルの機械的および溶解特性の比較

研究が最も詳細に行われているので、我々は論理的に調製物 AX 9 および AX 10 によって得られたカプセルの性質決定の継続を決めた。

## 【0167】

これらのカプセルの機械的および溶解特性は測定され、かつ、いくつかの場合、カプセルとフィルムの両方を研究することによって対照標準ゼラチンおよび HPMC カプセルのものと比較された。

## 【0168】

30

## 9.1 機械的特性

研究は 70℃ で浸漬液を使用する塗布によって作られたフィルムで行われた。

## 【0169】

それぞれの調製物に対して確立されたものと同様で水切り時間が標準的なカプセル厚を得ることを可能にする方法において、我々は塗布厚は標準厚のフィルムの製造を可能にするということを探し当てた。

## 【0170】

## 9.1.1 乾燥後にフィルムの厚さの標準化をなす塗布厚

我々は乾燥後に、100~110  $\mu\text{m}$  の厚さの、カプセルの標準と同等の厚さを得ることを可能にする塗布厚を用いようと努めた。

40

## 【0171】

得られた結果は以下の表 10 に表される。

【表 10】

サンプル 厚さ	AX 9 32.5% DM	AX 10 32% DM	崩壊によ り得た ゼラチン 30% DM	ゼラチン 30% DM	崩壊によ り得た HPMC 30% DM	HPMC 13%DM
塗布厚 ( $\mu\text{m}$ )	600-700	650-750	600	600-700	600-700	1250-1500
乾燥後の 厚さ ( $\mu\text{m}$ )	100-120	100-130	105-110	100-115	100-115	100-130'

10

【0172】

平均では、得られたフィルムは  $110 \sim 115 \mu\text{m}$  の厚さを有する。13%のDMを具備するHPMCベースフィルムのみは乾燥後に  $100 \sim 130 \mu\text{m}$  の厚さを有する。

【0173】

9.1.2 フィルムの機械的特性

得られたフィルムから、我々はゆえに Instron 1122 で機械的特性の測定を行った。

20

【0174】

結果は以下の表11に表される。

【表 11】

パラメータ サンプル	破断強度 (N)		弾性 ( $\text{N}\cdot\text{s}^{-1}$ )		溶解 (%)	
	平均	検査 不合格	平均	検査 不合格	平均	検査 不合格
AX 9 32.5% DM	31	3	18	2	5.2	1.3
AX 10 32% DM	62	11	56	9	4	0.4
HPMC 13% DM	—	—	50	7	17.0	4.2
ゼラチン 30% DM	—	—	125	6	1.7	0.8
崩壊によ り得たゼラチン 30% DM	—	—	103	23	1.2	0.2
崩壊によ り得た HPMC 30% DM	—	—	118	6	1.5	0.4

30

40

【0175】

AX10ベースフィルムの弾性は商用HPMCベースフィルムのものよりも良好であることが観察される。一方、それはゼラチンベースのものよりは良好ではない。

50

## 【0176】

A X 1 0 ベースフィルムの変形は一方では崩壊によって得た H P M C およびゼラチンベースフィルムのものよりも良好である。それは一方では商用 H P M C ベースフィルムの崩壊よりも低い。しかし、後者は  $130\mu\text{m}$  の厚さを有すると気付くことが重要であり、これほど高い変形容量を保持する理由を説明できる。

## 【0177】

## 9. 1. 3 結論

我々の A X サンプルと同様の形態（マルトデキストリンなし）に従って調製された、H P M C 1 3 % D M サンプル上の正確なフィルム厚の測定が行われることは都合がいい。実際、 $130\mu\text{m}$  での弾性に対して得られた結果は A X 1 0 の  $115\mu\text{m}$  で得られたものよりもわずかに大きい。これら新しい測定が A X 1 0 で得られたものと類似の結果を与えるということが、それ故に可能である。

10

## 【0178】

## 9. 2 崩壊および溶解キネティクス

行われた第 1 の測定は、A X をベースに作られたカプセルは最大溶解を満足させ、かつさらにゼラチンカプセルよりも良好な溶解特性を有することを示す。

## 【0179】

## まとめ

アラビノキシランはそれ故に薬学的ハードカプセルの工業的製法のための選択の置換体を構成する。

20

## 【0180】

実際、我々は、アラビノキシランとゲル化剤、Gelcarin（登録商標）との組合せを元にして、植物由来の自然原料からの調製を規定できた。この調製は、乾燥材料を含有し、かつ商用サンプルに使用するものと同一な方法に従うハードカプセルを得ることを可能にする。

## 【0181】

これらのカプセルは工業的対照標準と類似の特徴を有する。

## 【0182】

得られたカプセルは乾燥後に標準的な工業値と類似した外形、組織およびサイズを有す

30

## 【0183】

所望の組織に対して、それらの含水率は普通の工業的な値未満の値であるがゼラチンおよび H P M C カプセルが普通脆くなるおよそ 9 % にて安定する。この特性は、保管中の挙動に対して都合がいい。

## 【0184】

最後に、我々のカプセルはゼラチンよりも良好な溶解特性を有すということに注目すべきである。この文章で、それらの機械的特性はそれらの厚さを増加させることで改良されてよい。

## 【0185】

ソフトカプセルがアラビノキシランから作られるという容易さは、さらに詳細な方法での仕事および作られた調製の改良で得ることができるハードカプセルの良好な品質の効能を与える。

40

## 【図面の簡単な説明】

## 【0186】

【図 1】乾燥材料を 3 0 % 含んだゼラチンベース浸漬液の流動曲線。

【図 2】乾燥材料を 3 0 % 含んだ崩壊によって得たゼラチンカプセルから得られた浸漬液の流動曲線。

【図 3】乾燥材料を 3 0 % 含んだ崩壊によって得た H P M C カプセルから得られた浸漬液の流動曲線。

【図 4】乾燥材料を 3 5 % 含んだ H P M C ベースの浸漬液の流動曲線。

50

【図5】乾燥材料を32.5%含んだアラビノキシランベースの浸漬液の流動曲線。

【図6】乾燥材料を32%含んだアラビノキシランベースの浸漬液の流動曲線。

【図7】様々な浸漬溶液のゲル化温度の測定結果。

【図8】様々な浸漬溶液のゲル化時間の測定結果。

【図9】乾燥材料を32.5%含んだアラビノキシランベースの浸漬液のゲル化分布。

【図10】乾燥材料を32%含んだアラビノキシランベースの浸漬液のゲル化分布。

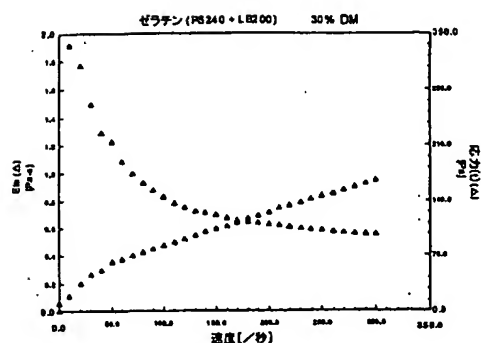
【図11】乾燥材料を30%含んだ崩壊により得たゼラチンカプセルから得られた浸漬液のゲル化分布。

【図12】乾燥材料を30%含んだゼラチンベース浸漬液のゲル化分布。

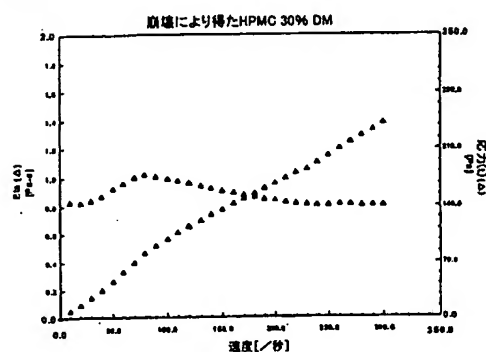
【図13】乾燥材料を30%含んだ崩壊により得たHPMCカプセルから得られた浸漬液のゲル化分布。 10

【図14】乾燥材料を13%含んだHPMCベースの浸漬液のゲル化分布。

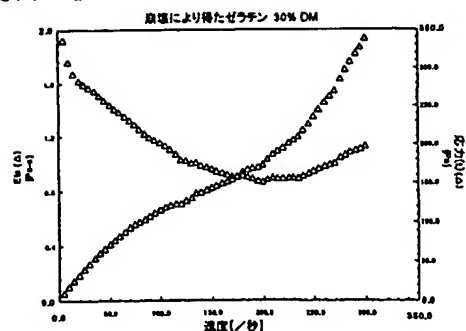
【図1】



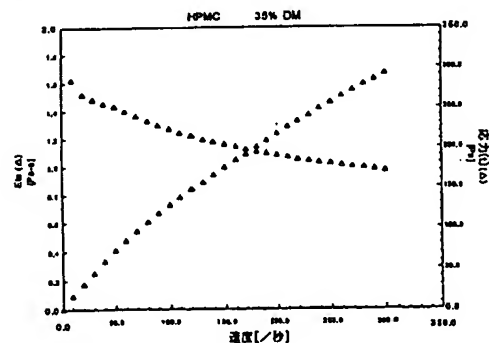
【図3】



【図2】

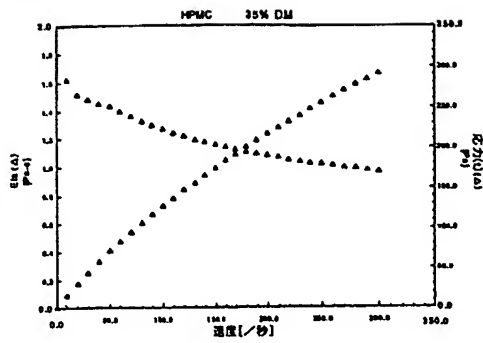


【図4】

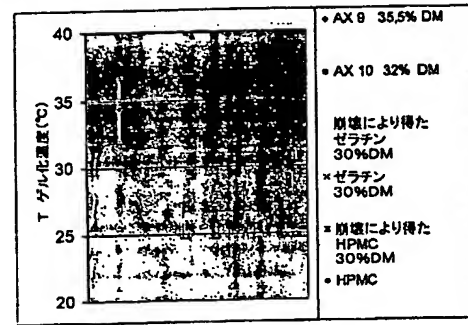




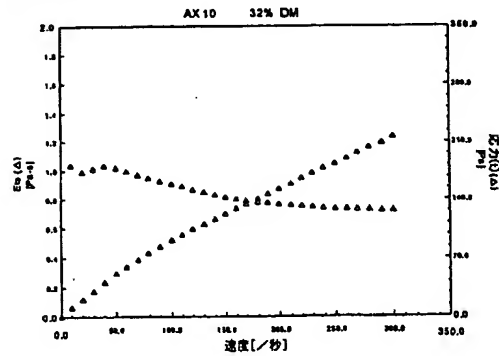
【図 5】



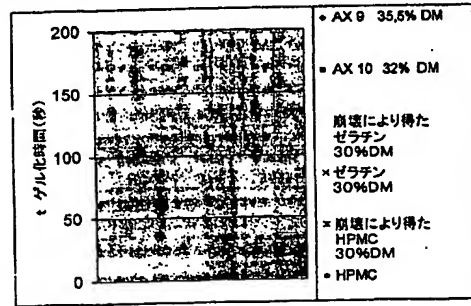
【図 7】



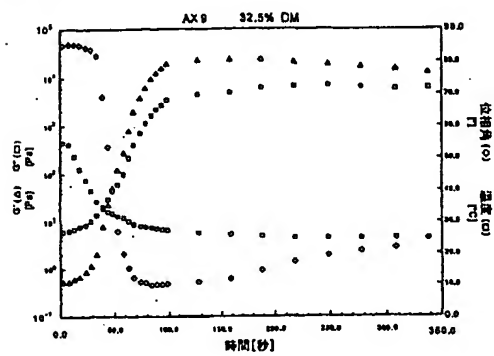
【図 6】



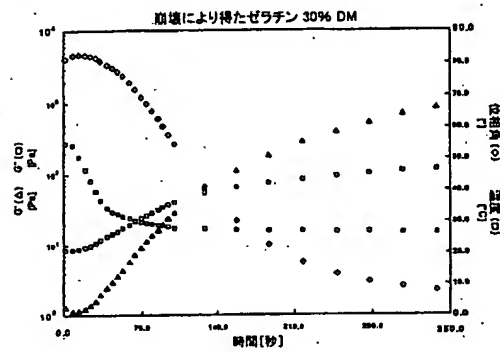
【図 8】



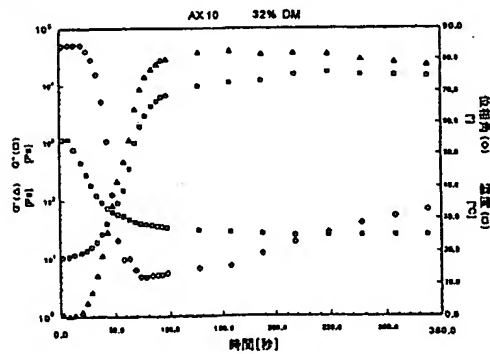
【図 9】



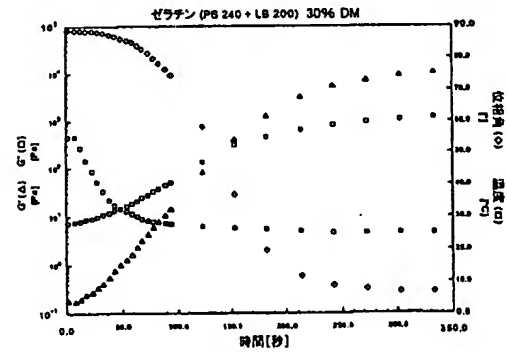
【図 11】



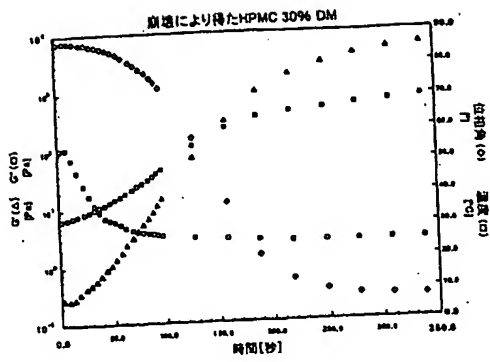
【図 10】



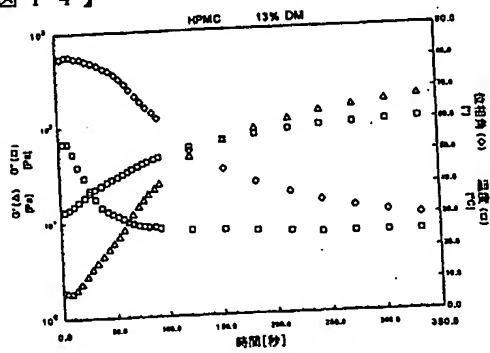
【図 12】



【図13】



【図14】



## 【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		Intern. Application No. PCT/FR 02/04565
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC 7 C08L5/14 C09D105/14 C08J5/18 A61K9/48		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 A61K C08J C08L C09D		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data, EPO-Internal		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 506 650 A (ZENZ HELMUT) 30 September 1992 (1992-09-30) page 2, line 43 - line 58 examples 2,5 claims	1,3,6-8, 11-16
A	EP 0 612 789 A (SORGHO AGRO-INDUSTRIEL ET PAPETIER S.A.I.S.) 31 August 1994 (1994-08-31) column 2, line 17 -column 3, line 30 column 5, line 18 - line 36	1-3,5, 13-20
A	EP 1 029 539 A (SHIONOGI QUALICAPS CO. LTD) 23 August 2000 (2000-08-23) page 2, line 51 -page 3, line 20	1,4,5, 11-16, 18,20
-/--		
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C.		<input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "Z" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 27 May 2003		Date of mailing of the international search report 10/06/2003
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+31-70) 340-3018		Authorized officer Mazet, J-F

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern. Application No

PCT/FR 02/04565

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>DATABASE WPI  Section Ch, Week 200116  Derwent Publications Ltd., London, GB;  Class B07, AN 2001-159628  XP002242627  &amp; WO 01 07016 A (FUJI SEIYU KK),  1 February 2001 (2001-02-01)  abstract</p>	1,18,19
P,X	<p>WO 02 06411 A (ULICE)  24 January 2002 (2002-01-24)  page 1, line 9 - line 16  page 2, line 25 - line 26  page 3, line 6 - line 12  page 4, line 4 - line 6  page 4, line 14 - line 18  page 6, line 13 - line 15  page 6, line 25 - line 26  page 6, line 32 - page 7, line 27  claims</p>	1-3, 5-15,18
A	<p>WO 98 41547 A (E.I. DU PONT DE NEMOURS AND  COMPANY) 24 September 1998 (1998-09-24)  page 1, line 15 - line 19  page 7, line 36 - page 8, line 15  page 11, line 17 - line 38  page 13, line 6 - line 12  examples 4,13  claims</p>	1-20

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
information on patent family members

Internat'l Application No  
**PCT/FR 02/04565**

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)	Publication date
EP 506650	A	30-09-1992	AT	397505 B	25-04-1994
			AT	65791 A	15-09-1993
			DE	59206928 D1	26-09-1996
			EP	0506650 A2	30-09-1992
EP 612789	A	31-08-1994	FR	2701956 A1	02-09-1994
			EP	0612789 A1	31-08-1994
EP 1029539	A	23-08-2000	JP	2000237284 A	05-09-2000
			EP	1029539 A1	23-08-2000
WO 0107016	A	01-02-2001	JP	2001039863 A	13-02-2001
			WO	0107016 A1	01-02-2001
WO 0206411	A	24-01-2002	FR	2811998 A1	25-01-2002
			AU	7759601 A	30-01-2002
			WO	0206411 A1	24-01-2002
WO 9841547	A	24-09-1998	AU	747863 B2	23-05-2002
			AU	6766798 A	12-10-1998
			CN	1251111 T	19-04-2000
			EP	0968233 A1	05-01-2000
			US	6482430 B1	19-11-2002
			WO	9841547 A1	24-09-1998
			ZA	9802401 A	20-09-1999

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE		Demande internationale No PCT/FR 02/04565
<b>A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE</b> CIB 7 C08L5/14 C09D105/14 C08J5/18 A61K9/48		
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB		
<b>B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE</b> Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement) CIB 7 A61K C08J C08L C09D		
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche		
Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés) WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data, EPO-Internal		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS</b>		
Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	EP 0 506 650 A (ZENZ HELMUT) 30 septembre 1992 (1992-09-30) page 2, ligne 43 - ligne 58 exemples 2,5 revendications	1,3,6-8, 11-16
A	EP 0 612 789 A (SORGHO AGRO-INDUSTRIEL ET PAPETIER S.A.I.S.) 31 août 1994 (1994-08-31) colonne 2, ligne 17 - colonne 3, ligne 30 colonne 5, ligne 18 - ligne 36	1-3,5, 13-20
A	EP 1 029 539 A (SHIONOGI QUALICAPS CO. LTD) 23 août 2000 (2000-08-23) page 2, ligne 51 - page 3, ligne 20 -/-	1,4,5, 11-16, 18,20
<input checked="" type="checkbox"/> Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents <input checked="" type="checkbox"/> Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe		
* Catégories spéciales de documents cités: "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée) "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée "T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention "X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément "Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier "Z" document qui fait partie de la même famille de brevets		
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée  27 mai 2003		Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale  10/06/2003
Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+31-70) 340-3016		Fonctionnaire autorisé  Mazet, J-F

## RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Dema      ernationale No

PCT/FR 02/04565

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	<p>DATABASE WPI            Section Ch, Week 200116            Derwent Publications Ltd., London, GB;            Class 807, AN 2001-159628            XP002242627            &amp; WO 01 07016 A (FUJI SEIYU KK),            1 février 2001 (2001-02-01)            abrégé</p> <p>---</p>	1, 18, 19
P, X	<p>WO 02 06411 A (ULICE)            24 janvier 2002 (2002-01-24)            page 1, ligne 9 - ligne 16            page 2, ligne 25 - ligne 26            page 3, ligne 6 - ligne 12            page 4, ligne 4 - ligne 6            page 4, ligne 14 - ligne 18            page 6, ligne 13 - ligne 15            page 6, ligne 25 - ligne 26            page 6, ligne 32 - page 7, ligne 27            revendications</p> <p>---</p>	1-3, 5-15, 18
A	<p>WO 98 41547 A (E.I. DU PONT DE NEMOURS AND            COMPANY) 24 septembre 1998 (1998-09-24)            page 1, ligne 15 - ligne 19            page 7, ligne 36 - page 8, ligne 15            page 11, ligne 17 - ligne 38            page 13, ligne 6 - ligne 12            exemples 4, 13            revendications</p> <p>-----</p>	1-20

## RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale No

PCT/FR 02/04565

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP 506650	A	30-09-1992	AT 397505 B AT 65791 A DE 59206928 D1 EP 0506650 A2	25-04-1994 15-09-1993 26-09-1996 30-09-1992
EP 612789	A	31-08-1994	FR 2701956 A1 EP 0612789 A1	02-09-1994 31-08-1994
EP 1029539	A	23-08-2000	JP 2000237284 A EP 1029539 A1	05-09-2000 23-08-2000
WO 0107016	A	01-02-2001	JP 2001039863 A WO 0107016 A1	13-02-2001 01-02-2001
WO 0206411	A	24-01-2002	FR 2811998 A1 AU 7759601 A WO 0206411 A1	25-01-2002 30-01-2002 24-01-2002
WO 9841547	A	24-09-1998	AU 747863 B2 AU 6766798 A CN 1251111 T EP 0968233 A1 US 6482430 B1 WO 9841547 A1 ZA 9802401 A	23-05-2002 12-10-1998 19-04-2000 05-01-2000 19-11-2002 24-09-1998 20-09-1999



## フロントページの続き

(81)指定国 AP(GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(74)代理人 100108855

弁理士 蔵田 昌俊

(74)代理人 100075672

弁理士 峰 隆司

(74)代理人 100109830

弁理士 福原 淑弘

(74)代理人 100084618

弁理士 村松 貞男

(74)代理人 100092196

弁理士 橋本 良郎

(72)発明者 バスキュアン、セルジュ

フランス国、31500 トゥールーズ、アブニュ・レイモンド・ナベ 82

(72)発明者 ダラス、ファビアン

フランス国、81000 アルビ、リュ・デ・パピヨン 14

(72)発明者 デスブル、ドニ

フランス国、63200 リオム、プールバール ドウ・ラ・リベルテ 5

(72)発明者 ムッサジュール、アルノー

フランス国、63200 リオム、リュ・ドーラ 2

Fターム(参考) 4B035 LE07 LE12 LG05 LG22 LG25 LG26 LK04 LK19 LP36

4J002 AB014 AB044 AB05W AB05Y AB054 CH02X DD057 DD067 DE118 DE138

EC046 EC056 EJ029 EJ069 FD02X FD026 FD079 FD098 FD20Y GB04

HA04

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

☒ **BLACK BORDERS**

☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**

☒ **FADED TEXT OR DRAWING**

☒ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**

☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**

☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**

☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**

☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**

☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**

☐ **OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.